

Requested document:	<a href="#">JP6263635 click here to view the pdf document</a>
---------------------	---

## CONTRACEPTIVE AND MENSTRUAL CYCLE REGULATORY MEDICINE HAVING ANTINEOPLASTIC PROPERTIES, ITS USE, AND ITS PREPARATION

Patent Number:

Publication date: 1994-09-20

Inventor(s): FURANKO FURASUKIINI; BOJIDAARU SUTANKOBU; ERUMANNO DEYURANTEI; RUIJI DEI BETSURA; ARUDO RAGUTSUTSUI

Applicant(s): I F L O SAS D JIYORUJIYO E ARU

Requested Patent: ☐ [JP6263635](#)

Application Number: JP19910251261 19910930

Priority Number (s): IT19900021596 19900928; IT19900022338 19901211; IT1991MI02438 19910916

IPC Classification: A61K31/40; A61K31/57

EC Classification: [A61K31/565](#), [A61K31/57](#)

Equivalents: DE69115221D, DE69115221T, DE69132061D, DK483077T, ☐ [EP0483077](#), A3, B1, ES2082959T, GR3019175T, JP2849692B2, ☐ [US5272141](#)

### Abstract

**PURPOSE:** To provide the medicine which is prepd. by combining 2-iodomelatonines, 2-bromomelatonins and progestadine, has the same drug action as the drug action of the melatonin and may be drastically decrease in its dose. **CONSTITUTION:** This medicine is prepd. by combining 2-iodomelanine (i.e., N- acetyl-2-iodo-5-methoxytryptamine), 2-bromomelatonin, their derivatives and progestadine (more particularly norethisterone, 1-norgestorel and more adequately norgestorel) and has an antitumor property and has an effect for controlling the contraception and menstrual cycle. The 2-bromomelatonin is obtd. by bringing bromosuccinimide into reaction with the melatonin of the formula I. The 2-iodomelatonine of formula III is obtd. by bringing N-imide iodosuccinate into reaction with the melatonin of the formula I. The activity of the melatonin is enhanced, its dose is decreased and the quality of the agonist to the melatonin is extremely enhanced by the administration of the melatonin together with the drug of the combination described above.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-263635

(43) 公開日 平成6年(1994)9月20日

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/40	A D U	7431-4C		
31/57	A C V	7431-4C		
	A C Z			

審査請求 未請求 請求項の数20 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平3-251261	(71) 出願人	591214860 イ・エッフェ・エルレ・オ・エッセ・ア・ エッセ・ディ・ジョルジョ・エ・アルド・ ラグッツィ I. F. L. O. S. A. S. D I G I O R G I O E A L D O L A G U Z Z I イタリア国 20127 ミラノ ヴィア・ブ ランディナ 7
(22) 出願日	平成3年(1991)9月30日	(72) 発明者	フランコ・フラスキーニ イタリア国 20127 ミラノ ヴィア・ブ ランディナ 7
(31) 優先権主張番号	2 1 5 9 6 A / 9 0	(74) 代理人	弁理士 北村 修
(32) 優先日	1990年9月28日		
(33) 優先権主張国	イタリア (I T)		
(31) 優先権主張番号	2 2 3 3 8 A / 9 0		
(32) 優先日	1990年12月11日		
(33) 優先権主張国	イタリア (I T)		
(31) 優先権主張番号	M I 9 1 A - 0 2 4 3 8		
(32) 優先日	1991年9月16日		
(33) 優先権主張国	イタリア (I T)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗腫瘍性を有する避妊および月経周期調節用薬剤、その使用方法とその製法

(57) 【要約】

【構成】 2-ヨードメラトニン (N-アセチル-2-ヨード-5-メトキシトリプタミン) と、2-プロモメラトニン (N-アセチル-2-プロモ-5-メトキシトリプタミン) と、それらの誘導体と、プロゲスタジンの組合せからなる抗腫瘍性を有する避妊および月経周期の調節用薬剤。

【効果】 メラトニンの活性を高め、その服用量を減らすことができ、抗腫瘍性を有する避妊および月経周期の調節作用を備える。

1

2

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 抗癌性を有する避妊および月経周期の調節作用を持った人体用薬剤であって、2-ヨードメラトニン（N-アセチル-2-ヨード-5-メトキシトリプタミン）と、2-プロモメラトニン（N-アセチル-2-プロモ-5-メトキシトリプタミン）と、それらの誘導体と、プロゲスタジンの組合せからなる、抗癌性を有する避妊および月経周期の調節用薬剤。

【請求項2】 前記プロゲスタジンがノルエシステロン、1-ノルゲストレル、ノルゲストレルから選ばれたものである請求項1に記載の薬剤。

【請求項3】 請求項1に記載の薬剤の服用において、メラトニン、2-ヨードメラトニンまたは2-プロモメラトニンとプロゲスチンとの組合せを服用し、ついで、2-ヨードメラトニンまたはメラトニンまたは2-プロモメラトニンだけを服用する薬剤の使用方法。

【請求項4】 前記メラトニン、2-ヨードメラトニンまたは2-プロモメラトニンとプロゲスチンとの組合せを23日間服用し、それに続く5日間、前記2-ヨードメラトニンまたはメラトニンまたは2-プロモメラトニンだけを服用する請求項3に記載の薬剤の使用方法。

【請求項5】 1日の用量がそれぞれ100~200mgと0.30~0.50mgのメラトニンとプロゲスチンの誘導体であるノルエシステロンからなる請求項4に記載の薬剤の使用方法。

【請求項6】 1日の用量がそれぞれ100~200mgと0.08~0.16mgのメラトニンとプロゲスチン\*の誘導体である1-ノルゲストレルからなる請求項4に記載の薬剤の使用方法。

\*の誘導体である1-ノルゲストレルからなる請求項4に記載の薬剤の使用方法。

【請求項7】 1日の用量がそれぞれ20~40mgと0.30~0.50mgの2-ヨードメラトニンとプロゲスチンの誘導体であるノルエシステロンからなる請求項4に記載の薬剤の使用方法。

【請求項8】 1日の用量がそれぞれ20~40mgと0.35~0.80mgの2-ヨードメラトニンとプロゲスチンの誘導体であるノルゲストレルからなる請求項4に記載の薬剤の使用方法。

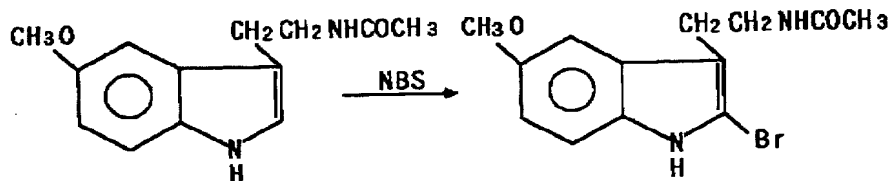
【請求項9】 1日の用量がそれぞれ20~40mgと0.08~0.16mgの2-ヨードメラトニンとプロゲスチンの誘導体である1-ノルエシステロンからなる請求項4に記載の薬剤の使用方法。

【請求項10】 1日の用量がそれぞれ25~50mgと0.30~0.50mgの2-プロモメラトニンとプロゲスチンの誘導体であるノルエシステロンからなる請求項4に記載の薬剤の使用方法。

【請求項11】 1日の用量がそれぞれ20~40mgと0.80~0.16mgの2-プロモメラトニンとプロゲスチンの誘導体である1-ノルゲストレルからなる請求項4に記載の薬剤の使用方法。

【請求項12】 請求項1に記載の薬剤を製造するための2-ヨードメラトニン（N-アセチル-2-ヨード-5-メトキシトリプタミン）の製法であって、化1で表せることを特徴とする薬剤の製法。

【化1】



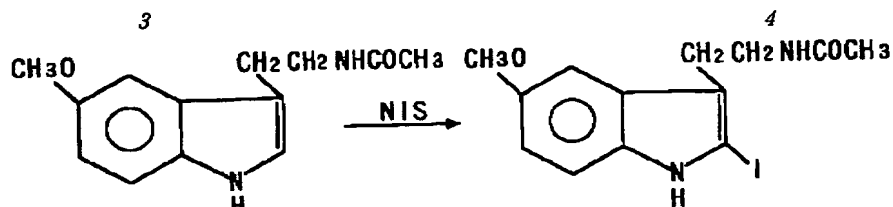
【請求項13】 前記2-ヨードメラトニンの製法であって、メラトニン（2.32g、10mM）のクロロホルム（70ml）溶液を調製し、この溶液を-20℃に冷却し、冷却された溶液にN-ヨウ化コハク酸イミド（NIS：2.25g：10mM）を加えて反応混合物を生成し、この混合物を-20℃で4.5時間攪拌し、その有機溶液を2規定の炭酸ナトリウム溶液、水で洗浄し、そして洗浄された有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥することを特徴とする請求項12に記載の薬剤の製法。

【請求項14】 前記2-ヨードメラトニンの製法であって、前記混合物から溶媒を減圧下留去して粗物質を生

成し、前記粗物質をフラッシュクロマトグラフィ（無水アルミナ 40：1、酢酸エチル）を用いて精製することによって所期量（0.5g）の生成物を得、これをごく少量のヘキサンを加えた酢酸エチルから再結晶させ、融点142℃の生成物0.4g（収率10~12%）を得ることを特徴とする請求項12に記載の薬剤の製法。

【請求項15】 請求項1に記載の薬剤を製造するための2-プロモメラトニン（N-アセチル-2-プロモ-5-メトキシトリプタミン）の製法であって、化2で表せることを特徴とする薬剤の製法。

【化2】



【請求項16】 前記2-プロモメラトニン製法であって、メラトニン（1.15g、5mM）の無水酢酸（10ml）溶液に、攪拌下、プロモコハク酸イミド（NB  
S：0.89g：5mM）の無水酢酸（30ml）溶液  
を徐々に加えることを特徴とする請求項15に記載の薬  
剤の製法。

【請求項17】 前記2-プロモメラトニン製法であって、反応混合物を、窒素気流下、室温にて3時間攪拌し、前記混合物を氷水浴にて冷却し、窒素雰囲気下で50%水酸化ナトリウム溶液を用い、pH7になるよう中和し、クリーム状の懸濁液を得ることを特徴とする請求項15に記載の薬剤の製法。

【請求項18】 前記2-プロモメラトニン製法であって、水相をクロロホルムで4回抽出し、抽出した有機相を合し、飽和食塩水で2回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して黄褐色の油状の粗生成物2gを得ることを特徴とする請求項15に記載の薬剤の製法。

【請求項19】 前記粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル80：1、酢酸エチルシクロヘキサン 8：2）を用いて精製して0.7g（収率45%）の生成物が得、酢酸エチル-ヘキサンを融点：146～149℃（on Kofler）に結晶させ、この反応が酢酸エチルを移動相に用いた薄層クロマトグラフィ（TLC）によって達成されることを特徴とする請求項18に記載の薬剤の製法。

【請求項20】 請求項1に記載の2-ヨードメラトニンと2-プロモメラトニンからなる人体用薬剤であって、避妊、乳腫瘍および黒色腫の腫瘍予防治療作用、および抗促進作用を持つことを特徴とする薬剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は抗腫瘍性、特に、乳腫瘍および黒色腫の治療用の抗腫瘍性、抗促進性の、予防的な、治療に効く性質を有する避妊および月経周期調節用薬剤、その使用方法とその製法に関する。

【0002】

【従来の技術】 メラトニン（melatonin）の作用のメカニズムについての数年にわたる研究・実験の結果、そのインドールは今日最も重要な松果腺のホルモン生成物と考えられるようになった。

【0003】 受容器官の研究分野での進展は、中枢神経系（SNC）でのメラトニンの2つの重要な受容箇所  
の部位限定をもたらした。つまり、脳下垂体の正中隆起

（median eminence, pars tuberalis of the pituitary gland）と視床下部の視交叉上核（suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus）である。

【0004】 徹底した研究によって、メラトニンの作用のメカニズムとその2つのハロゲン誘導体（2-プロモ、2-ヨードメラトニン）の生物学的根拠が判明した。

【0005】 いくつかの研究グループが行った実験で、以前に発見された実験結果のいくつかが確認され、一定の実験条件下で、メラトニンの繁殖阻止能力がSNCと脳下垂体のホルモン反応因子に対するインドールの直接作用に関連づけられることが判った。

【0006】 従って、これまでの研究から、メラトニンが人間の避妊薬として使用され得ることが判明している。

【0007】 実際、メラトニンをプロゲステン化合物（ノルエシステロン：norethisterone）と組み合わせて、強力な避妊薬としての使用が可能であること、更に、それは低い妊娠リスク（1%未満）、より低い血管障害のリスク（エストロゲン化合物は不使用）、月経前および月経時の痛みの軽減、更年期前の痛みの軽減（メラトニンとそのアゴニストには鎮静効果があることが知られている）等の利点があることが最近の研究で判明している。

【0008】 近年、プロゲステン誘導体はもとより、ノルエシステロンが単独で避妊薬として使用され、これらは一般的に「ミニピル」と呼ばれている。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】 しかし、「ミニピル」として使用された場合、ノルエシステロンは妊娠防止効果あまり高くなかった（約2.35%）。

【0010】 他のプロゲステン化合物、例えば1-ノルゲストレルの場合は少ない服用量（0.08～0.16mg）でよりよい効果が生じることが判明している。

【0011】 一方、メラトニンは、その避妊作用を発揮するためには比較的多量の服用（100～200mg）が必要であることが判明している。

【0012】 本発明の主たる目的は、同じ薬効でありながら、服用量を大幅に減少できる薬剤とその使用方法とその薬剤の製法を提供することにある。更に、他の目的としては、所定の指示および安全条件のもとで、服用レベルを低下させるようメラトニンの活性を改善すること

にある。

【0013】

【課題を解決するための手段】上記目的および以下の記載から明らかになる他の目的を達成するために、本発明にかかる抗腫瘍性を有する避妊および月経周期調節用薬剤の特徴構成は、N-アセチル-2-ヨード-5-メトキシトリプタミンまたは2-ヨードメラトニンと、N-アセチル-2-プロモ-5-メトキシトリプタミンまたは2-プロモメラトニンと、その誘導体と、プロゲスタジン (progestagen) の組合せからなること

にある。  
【0014】尚、避妊および月経周期を調節する性質を持った人体用の薬剤は、プロゲステン物質と組み合わせた用量20~40mgの2-ヨードメラトニンまたは25~50mgの2-プロモメラトニンを含むことが好ましい。

【0015】本発明にかかる抗腫瘍性を有する避妊および月経周期調節用薬剤の使用法の特徴構成は、前記薬剤の服用において、メラトニン、2-ヨードメラトニンまたは2-プロモメラトニンとプロゲステンとの組合せを服用し、ついで、2-ヨードメラトニンまたはメラトニンまたは2-プロモメラトニンだけを服用することに

ある。  
【0016】更に、本発明にかかる抗腫瘍性を有する避妊および月経周期調節用薬剤の製法の特徴構成は、この薬剤を構成する2-ヨードメラトニン (つまりN-アセチル-2-ヨード-5-メトキシトリプタミン) と2-プロモメラトニン (N-アセチル-2-プロモ-5-メトキシトリプタミン) の製法として、メラトニンに夫々N-ヨウ化コハク酸イミドまたはプロモコハク酸イミドを反応させて製造されることにある。

【0017】

【発明の作用・効果】本発明によれば、メラトニンの活性を高め、その服用量を減らすために、ハロゲン化誘導体を使用され、それによってメラトニンに対するアゴニストの質が極めて高くなる。

【0018】特に、体内と体外の両方で生物学的に活性度が高いことが判明していて、より具体的にはメラトニンの約7~10倍の活性を持つ2-ヨードメラトニンおよび2-プロモメラトニンが使用される。

【0019】更に、2-ヨードメラトニンまたは2-プロモメラトニンまたはその両者の使用によって、全体として、組成中でのプロゲステン化合物の量を少なくできる。

【0020】しかも、上記効果を生じながら、副作用の可能性が更に低くなる。

【0021】メラトニンまたは2-ヨードメラトニンまたは2-プロモメラトニンをプロゲスタジン (ノルエシステロン、1-ノルゲストレル、ノルゲストレル等) と組み合わせて、避妊および月経周期調節剤として使用し

た長期治療を中止すると、治療を受けた女性の受精能力が正常レベルに回復することが判明している。

【0022】

【実施例】以下に、実施例について説明する。

【0023】臨床実験に関しては、18歳から46歳までの女性患者82人に、以下のような物質の組合せで予備テストが実施された。

【0024】a) 1日の用量がそれぞれ100~200mgと0.30~0.50mgのメラトニンとノルエシステロン。

【0025】b) 1日の用量がそれぞれ100~200mgと0.08~0.16mgのメラトニンと1-ノルゲストレル。

【0026】c) 1日の用量がそれぞれ20~40mgと0.30~0.50mgの2-ヨードメラトニンとノルエシステロン。

【0027】d) 1日の用量がそれぞれ20~40mgと0.35~0.80mgの2-ヨードメラトニンとノルゲストレル。

【0028】e) 1日の用量がそれぞれ20~40mgと0.08~0.16mgの2-ヨードメラトニンと1-ノルエシステロン。

【0029】f) 1日の用量がそれぞれ25~50mgと0.30~0.50mgの2-プロモメラトニンとノルエシステロン。

【0030】g) 1日の用量がそれぞれ20~40mgと0.35~0.80mgの2-プロモメラトニンとノルゲストレル。

【0031】h) 1日の用量がそれぞれ20~40mgと0.08~0.16mgの2-プロモメラトニンと1-ノルエシステロン。

【0032】これらは主として避妊の目的で使用された。

【0033】4ヶ月間の治療後、34歳の患者1人を除いて妊娠の記録はなかった。この患者は、メラトニンとノルエシステロンの組合せの服用を12日間任意で中断していた。

【0034】従って、2-ヨードメラトニンおよび2-プロモメラトニンとプロゲステン誘導体 (ノルエシステロン、1-ノルゲストレル、ノルゲストレル等) との組合せは治療例の99%の避妊効果を生じ、この組合せによって、他の組合せで必要とされる量に対して、プロゲステン化合物の使用量を低減できることが指摘できる。

【0035】更に、エストロゲンの使用を避けることによって、血管障害、ステロイド依存腫瘍形成等すべての副作用の恐れが大幅に低減される。

【0036】しかも、2-ヨードメラトニンおよび2-プロモメラトニンの用量はメラトニンの5~10倍少なくてもよい。

【0037】更に、月経時とそれに先行する時期の痛み

が軽減されることが報告され、上記組合せの服用を中止することによって受精能力が回復する。

【0038】最良の服用方法は、2-ヨードメラトニンまたはメラトニンまたは2-プロモメラトニンとプロゲステン誘導体の1つとの組合せを23日間服用し、それに続く5日間、2-ヨードメラトニンまたはメラトニンまたは2-プロモメラトニンだけを服用することである。

【0039】松果腺（メラトニン分泌腺）と腫瘍の成長および広がりとの間において、考えられる関係は以前から仮説が立てられたが、そのインドールとその誘導体の作用の様相と位置は現在でも広い研究の対象である。

【0040】いくつかの新生物に冒されている患者の場合にメラトニンの末梢血しょうレベルが変化していることが報告されている。又、同種の新生物の場合、排尿中の代謝産物の値が低くなることが分かった。

【0041】メラトニン分泌の変化を示すことにもなる松果腺の過形成が、異なる種類の新生物症状で死亡した患者に認められた。

【0042】体外および体内で2-ヨードメラトニンと2-プロモメラトニンの強力な抗腫瘍効果が認められた。

【0043】体外の場合、2-ヨードメラトニンと2-プロモメラトニンでいくつかの人の新生細胞線を治療すると、成長の用量依存抑制が生じた（卵巣細胞線SK-OV-3およびJA、膀胱がん腫RT-112および乳がん腫MCF-7細胞）。

【0044】本発明者が行った研究と実験では、2-ヨードメラトニンと2-プロモメラトニンで体外治療を行った場合、人の悪性黒色腫の転移巣（metastatic nodules）の一次培養中での成長の75%を超える抑制が得られ、人の他の黒色腫の一次培養では、対象となった11人中6人に成長抑制が得られた。

【0045】一方、2-ヨードメラトニンと2-プロモメラトニンは、細胞線MCF-7の成長を用量依存的に抑制し、メラトニンはエストロゲン受容体数を一時的に増加させた。

【0046】他のホルモン又は成長因子の受容体の表現（expression）に対する2-ヨードメラトニンと2-プロモメラトニンの考え得る影響は、未だ明らかでない。

【0047】人の悪性黒色腫の中にはエストロゲン受容体を表現するものがあり、その存在は良好な予後に関係していると思われる。2-ヨードメラトニンと2-プロモメラトニンを使用した、悪性黒色腫のエストロゲン受容体の表現に対する体内および体外治療の効果は、未だ広い研究の対象である。

【0048】しかし、本発明者の研究所で得られた結果は、2-ヨードメラトニンと2-プロモメラトニンが、B-16黒色腫又はMS-2繊維肉腫を移植したマウス

（複数）における腫瘍の肺への転移と局部成長の数を減少させることを証明している。

【0049】このデータは、2-ヨードメラトニンと2-プロモメラトニンによる新生細胞の増殖の抑制が、特定の受容体に結合させること（binding）によることを示唆している。

【0050】最近、2-（1251）-ヨードメラトニンの特効性がある飽和可能な結合（binding）の表現が、人と実験用動物の両方から得た細胞培養、新生物および過形成で証明・確認された。

【0051】しかし、2-ヨードメラトニン、2-プロモメラトニンおよびメラトニンの結合は、正常の組織では高い親和力を持ち、飽和可能で特効性があり、新生組織では結合親和性がずっと低くなることが実験で証明された。

【0052】メラトニン、2-ヨードメラトニンおよび2-プロモメラトニンを使用した長期治療は避妊および月経周期調節効果があり、人で証明されたように腫瘍の進行を止め、部分的に退縮させる例が数例ある。これは、3つのインドール誘導体が、標準的な化学療法に適合して、抗腫瘍剤として作用することを示している。

【0053】より最近のデータは、2-ヨードメラトニンと2-プロモメラトニンが、腫瘍形成ビールズに感染された細胞線ばかりでなく、黒色腫、乳がん等のある種の新生物の細胞膜に結合することを示している。

【0054】2-ヨードメラトニンと2-プロモメラトニンは、腫瘍の進行中および初期の段階の両方で作用すると考えられ、エストロゲン依存腫瘍のエストラジオールの分裂効果（mitogenic effect）を抑制する作用を持つことも考えられる。

【0055】血液、生化学および電気泳動試験、並びに器官、骨髄の状態および重量の試験、および組織学的試験では、メラトニン、2-ヨードメラトニンおよび2-プロモメラトニンで治療した後の毒性が認められていない。

【0056】乗り物酔い防止作用（aniticinetosic action）に関し、例えば自動車、船および飛行機の旅行に関連した神経不全性障害（neurovegetative problems）との関連で、インドール誘導体の作用について予め述べておきたい。考慮すべき重要事項が2つある。

【0057】それは、（1）頸筋肉構成、および（2）半規管、卵形嚢、網膜から延びた伝達路等の平衡と直接関係する器官、である。

【0058】光は、網膜への到達の仕方によって、眼筋肉の緊張状態の調節に影響する。

【0059】これらの筋肉の緊張は、頸筋肉の緊張状態および体全体の筋肉の状態に作用する他の基底層へ伝わる。

【0060】従って、3～4のフィードバック現象が生

じる。そして、これら伝達路すべての伝達速度は大体60m/msであるから、発生全体は非常に短い時間しかかからないと言える。

【0061】物体がはっきり見えるのは、その物体の構造に関し、距離と大きさに基づいて筋肉の緊張状態が自己調節されたときである。

【0062】網膜のレベルでのメラトニンの作用は明確にされている。2-ヨードメラトニンと2-ブロモメラトニンの両方とも、メラトニンと非常によく似て、この器官の刺激によるドーパミンの分泌の強力な抑制剤であることが判明し、知覚速度に関して、ディスクシェディング(disk shedding)等の局部適応イベントの制御に寄与すると考えられる。

【0063】一方、網膜から離れたメラトニンの作用部位、例えば視神経および周辺組織の異なる部分等、も関連性があり得る。

【0064】松果体におけるメラトニンの合成が不良の場合、メラトニン、2-ヨードメラトニンおよび2-ブ

\*ロモメラトニンと、メラトニンの内因性生成を促進する物質、例えばアセチル補酵素Aとが共同作用して、ノルエピネフィリン(norepinephrine)のインヒビターを再利用(reuptake)すると都合がよい。

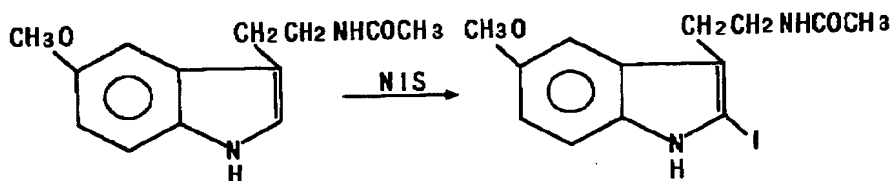
【0065】従って、メラトニン、2-ヨードメラトニン又は2-ブロモメラトニンとアセチル補酵素Aの組合せは、メラトニンの生成を刺激するだけでなく、よりよい性能又は神経内分泌構造をもたらす。

【0066】本発明は、2-ブロモメラトニンおよび2-ヨードメラトニンの合成法にも関するもので、この方法は以下の式にもとづいて実施される。

【0067】2-ブロモメラトニンの合成  
(N-アセチル-2-ブロモ-5-メトキシトリプタミン)

【0068】

【化3】



【0069】メラトニン(1.16g、5mM)の無水酢酸(10ml)溶液に、攪拌下、プロモコハク酸イミド(NBS:0.89g:5mM)の無水酢酸(30ml)溶液を徐々に加える。

【0070】反応混合物を、窒素気流下、室温にて3時間攪拌する。最後に、氷水浴にて冷却下、50%水酸化ナトリウム溶液を用い、pH7になるよう中和するが、この操作も窒素雰囲気下で行う。そうするとクリーム状の懸濁液が得られる。

【0071】水相をクロロホルムで4回抽出する。抽出した有機相を合し、飽和食塩水で2回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去すると黄褐色の油状の粗生成物2gが得られる。

【0072】粗生成物はフラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル 80:1、酢酸エチルシクロヘキサン ※

※8:2)を用いて精製すると0.7g(収率45%)の生成物が得られる。

【0073】生成物は酢酸エチル-ヘキサンから再結晶する。融点:146~149℃(on Kofler)。

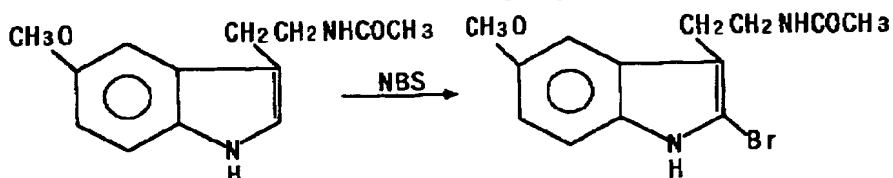
【0074】この反応は酢酸エチルを移動相に用いた薄層クロマトグラフィ(TLC)によって追跡することができる。

【0075】核磁気共鳴スペクトル(NMR)によって、得られた生成物の構造が確認できる。

【0076】2-ヨードメラトニンの合成  
(N-アセチル-2-ヨード-5-メトキシトリプタミン)

【0077】

【化4】



【0078】メラトニン(2.32g、10mM)のクロロホルム(70ml)溶液に、-20℃にて、N-ヨウ化コハク酸イミド(NIS:2.25g:10mM)を加え、反応混合物を-20℃で4.5時間攪拌する。

【0079】その有機溶液を2規定の炭酸ナトリウム溶

液(1回)、水(2回)で洗浄し、そして次に無水硫酸ナトリウムで乾燥する。

【0080】溶媒を減圧下留去し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ(無水アルミナ40:1、酢酸エチル)を用いて精製すると0.5gの生成物を得る。これ

をごく少量のヘキサンを加えた酢酸エチルから再結晶する。融点142℃の生成物0.4g(収率10~12%)を得る。

【0081】NMRスペクトルにより、得られた生成物の構造の確認を行う。

#### 【0082】毒性

メラトニンを事例として、急性毒性試験が次のようにして行われた。

- 1) ラット 腹腔内 LD50=462mg/kg  
 2) ラット 経口 LD50=800mg/kg  
 以上  
 3) ラビット 静脈内 LD50=394mg/kg  
 (観察期間14日)

【0083】そして、亜急性毒性は、

- 4) ラビット 皮下 LD50=192mg/kg  
 以上(観察期間25日)

【0084】血液化学および電気泳動試験、並びに器官、骨髄の状態および重量を決定する試験、および組織学的試験では、特に毒性を示さなかった。そして、個々の化合物および組合せの毒性が低いというこれらの結果

に基づいて臨床実験を始めるについて、肯定的な意見がなされている。

【0085】2-ヨードメラトニンと2-プロモメラトニンの毒性については、急性毒性試験が次のように行われた。

- 1) ラット 経口 LD50=200mg/kg以上  
 3) マウス 経口と腹腔内 LD50=100mg/kg以上

【0086】ここに開示された発明はいくつかの改変ないし変更が可能で、それらすべてが請求の範囲に含まれる。

【0087】尚、本明細書に示された投与、服用に関する詳細は、治療を受ける個々の患者に応じて変更できる。そのような変更は、避妊の治療、月経周期調節治療、乳腫瘍および黒色腫等の腫瘍予防治療、そして抗促進的治療で、主としてメラトニン、2-ヨードメラトニンおよび2-プロモメラトニンとその誘導体の単独又は組合せによる使用に基づく本発明の範囲から逸脱せずに行える。

#### フロントページの続き

(72)発明者 ボジダール・スタンコヴ  
 イタリア国 20127 ミラノ ヴィア・ブ  
 ランディナ 7  
 (72)発明者 エルマンノ・デュランティ  
 イタリア国 20127 ミラノ ヴィア・ブ  
 ランディナ 7

(72)発明者 ルイジ・ディ・ベッラ  
 イタリア国 20127 ミラノ ヴィア・ブ  
 ランディナ 7  
 (72)発明者 アルド・ラグッツィ  
 イタリア国 20127 ミラノ ヴィア・ブ  
 ランディナ 7